

*Tiina Karonen*  
LT  
Ylilääkäri, Fimea

*Leena Sommarberg*  
Tutkija, Fimea

# Lääkkeiden haittavaikutusilmoitukset vuonna 2015

Vuonna 2015 Fimea sai 2 001 haittavaikutusilmoitusta. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) käsittelyyn päätyneistä signaaleista, kuten varfariiniin mahdollisesti liittyvästä kalsifylaksiasta ja glukoosinpoistajien käytön aikana kehittyneestä ketoasidoosista, saatiin muutamia ilmoituksia myös Suomessa. Muita uusia signaaleja ei kansallisesti noussut esiin.

**H**aittavaikutusilmoitusjärjestelmän tarkoitus on havaita signaaleja mahdollisista uusista, lääketutkimuksissa havaitsematta jääneistä lääkehaitoista. Koska ilmoitusmenettely perustuu vapaaehtoisuuteen ja kohdistuu ennen kaikkea uusiin haittoihin, sillä ei saada kattavaa kuvaa haittan esiintyvyydestä. Tätä voidaan paremmin selvittää esimerkiksi kliinisillä lääketutkimuksilla tai epidemiologisilla tutkimuksilla. Eri lähteistä kertyvän tiedon valossa lääkkeen hyöty-haittasapainoa punnitaan väestötasolla.

## Signaalien havaitseminen ja käsittely

Haittavaikutusrekisteriin tallennetaan kaikki Fimeaan ilmoitetut haittavaikutukset. Fimea lähettää tiedot kaikista ilmoituksista lääkkeen

myyntiluvan haltijalle, Maailman terveysjärjestön (WHO) haittavaikutusrekisteriin sekä kaikista vakavista haittavaikutuksista myös Euroopan lääkevirastolle (EMA).

EU:ssa signaalien havaitseminen on jäsenvaltioiden kansallisten viranomaisten, EMAn ja myyntiluvan haltijoiden yhteistyötä. Tämä mahdollistaa signaalien havaitsemista suuremmasta ilmoitusmäärästä ja erilaisten tilastollisten menetelmien hyödyntämisen.

Vahvistetut signaalit käsitellään EMAn lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteassa (PRAC). Se antaa suosituksensa jatkotoimenpiteistä. Näitä voivat olla esimerkiksi lisäselvitykset riskin tarkemmin määrittelemiseksi tai uudet lääkkeen käytön rajoitukset (PRAC recommendations on safety signals).

Joistakin vuonna 2015 PRACin käsittelyyn päätyneistä signaaleista tehtiin ilmoituksia myös Suomessa. Näitä olivat muun muassa varfariiniin mahdollisesti liittyvä kalsifylaksia ja natriumin- ja glukoosinkuljettajaproteiinin estäjien (diabeteslääkeryhmä SGLT2-estäjät eli glukoosinpoistajat) käytön aikana kehittyneet ketoasidoositapaukset.

## Ilmoitukset vuonna 2015

Vuonna 2015 Fimea sai 2 001 ilmoitusta lääkkeiden haittavaikutuksista, pois lukien rokotehaitat. Tukkumyyntin perusteella arvioiden lääkekulutus samalla ajanjaksolla oli noin 9,7 miljoonaa vuorokausiannosta vuoden jokaisena päivänä.

Haittavaikutusilmoituksista 59 % oli peräisin lääkäreiltä, 13 % apteekkihenkilökunnalta, 11 % terveyden- tai

sairaanhoitajilta ja 17 % lääkkeiden käyttäjiltä. Epäiltyjä vaikuttavia aineita oli yhteensä 519, joista 90 %:sta saatiin alle 10 ilmoitusta. Kolmannes kaikista ilmoituksista keskittyi **taulukossa 1** esitettyihin 16 valmisteeseen, joista saatiin yli 20 ilmoitusta.

Epäiltyjä haittavaikutuksia 2 001 ilmoituksessa oli yhteensä 6 872, ja 70 %:ssa ainakin yksi kuvatuista haittavaikutuksista oli luokiteltu vakavaksi (johtanut esim. hengenvaaraan, sairaalahoitoon tai toimintakyvyn alenemiseen). Eniten ilmoitettiin yleisoireista ja lääkkeen antopaikkaan kohdistuvista oireista, sekä ruuansulatuselimistöön ja hermostoon kohdistuvista haitoista (**kuvio 1**). Ilmoituksista noin puolessa ilmoitetut haitat olivat lääkkeelle ennestään tunnettuja.

**Haittavaikutus-ilmoituksista 17 % oli peräisin lääkkeiden käyttäjiltä.**

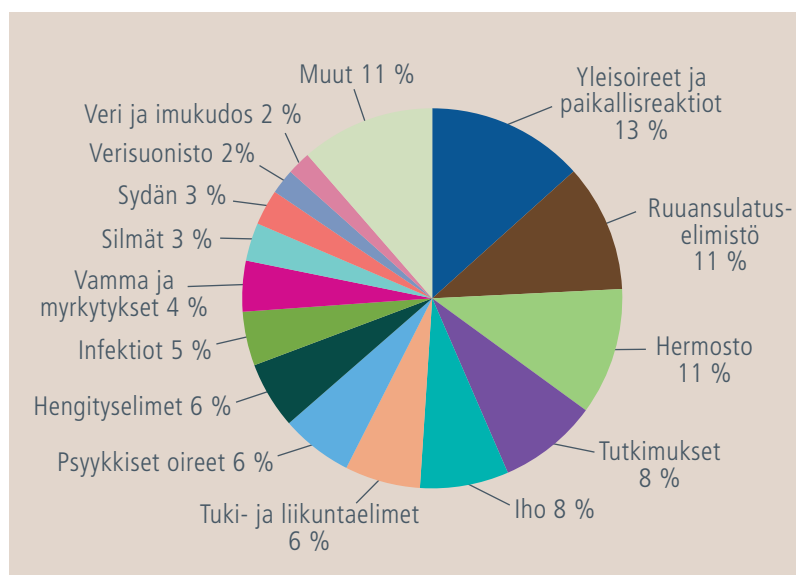
Terapia-alueittain tarkasteltuna suurimmat ilmoitusmäärät saatiin reuma-, tulehduksellisten suolitosairauksien ja psoriaasin biologisista lääkkeistä, psykoosilääkkeistä sekä antitromboottisista lääkkeistä. Seuraavina olivat syöpälääkkeistä, MS-tautilääkkeistä ja fluorokinoloneista kertyneet ilmoitukset. Yksittäisistä lääkeaineista yli 20 ilmoitusta saatiin myös levonorgestreeli-kierukasta, osteoporoosilääke denosumabista ja yliaktiivisen rakon hoitoon tarkoitettua mirabegronista (**taulukko 1**). Useammasta lääkkeestä kertyi ilmoituksia myös esimerkiksi valmisteeseen liittyvän tietopalvelun tai lääke-esittelijäkontaktien kautta.

Lääkkeiden käyttäjiltä tulleita ilmoituksia oli 17 % kaikista ilmoituksista. Eniten kuluttajailmoituksia kertyi seuraavista lääkeaineista: levonorgestreelikierukka 13,

**Taulukko 1. Vuonna 2015 useimmiten haittavaikutusilmoituksissa esiintyneet lääkeaineet. Vuoteen 2014 verrattuna ilmoitetuimpien joukossa uudet lääkeaineet on merkitty tähdellä (\*).**

| Lääkeaine (kauppanimi)                | Ilmoitusten lukumäärä |
|---------------------------------------|-----------------------|
| Denosumabi (Prolia, Xgeva)            | 62                    |
| Levonorgestreeli (Jaydess, Mirena)    | 60                    |
| Klotsapiini (mm. Froidir, Leponex)    | 56                    |
| Rivaroksabaani (Xarelto)              | 54                    |
| Bevasitsumabi (Avastin)               | 47                    |
| Infliksimabi (mm. Remicade)           | 47                    |
| Mirabegroni* (Betmiga)                | 40                    |
| Adalimumabi* (Humira)                 | 30                    |
| Olantsapiini (mm. Zyprexa, Zypadhera) | 29                    |
| Fingolimodi (mm. Gilenya)             | 27                    |
| Etanersepti (Enbrel)                  | 27                    |
| Levofloksasiini (mm. Tavanic)         | 25                    |
| Teriflunomidi* (Aubagio)              | 23                    |
| Siprofloksasiini* (useita geneerisiä) | 22                    |
| Dabigatraani* (Pradaxa)               | 21                    |
| Rituximabi (Mabthera)                 | 21                    |

**Kuvio 1. Vuonna 2015 ilmoitettujen lääkkeiden haittavaikutusten kohdistuminen eri elinjärjestelmiin MedDRA-luokituksen mukaan.**



siprofloksasiini 10 ja fingolimodi 10 ilmoitusta. Nämä olivat muutenkin ilmoitetuimpien joukossa.

### **Syöpälääkkeet ja immuunivasteen muuntajat**

Bevasitsumabi (Avastin, 47 ilmoitusta) on verisuonten endoteelikasvutekijän vasta-aine erilaisten syöpien hoitoon. Eniten ilmoituksissa kuvattiin sydän- ja verenkiertoelimistöön kohdistuvia haittoja, kuten verenpaineen nousua ja sydänlihasiskemiaa, tai mahasuolikanavan fisteileitä ja perforaatiota, tai verenkuvamuutoksia ja infektiota.

Rituksimabi (Mabthera, 21) käytetään eräiden lymfoomien ja leukemioiden sekä nivelreuman ja polyangiitin hoidossa, ja siihen liittyy vakavien infektioiden, sydänhaittojen ja verenkuvamuutosten lisääntynyt riski. Näistä myös yleisimmin ilmoitettiin, kuten myös infuusioon liittyvistä reaktioista.

Infliksimabi (Remicade ja biosimilaarit, 47) on ensimmäinen tuumorinekroositekijä TNF-alfan estäjä, jolla on kaupan myös biosimilaareja. Ilmoituksista 30 koski biosimilaarivalmistetta, ja niissä kuvattiin yleisimmin välittömiä infuusioon liittyviä reaktioita. Kahdeksassa ilmoituksessa kuvattiin valmisteen vaihdon jälkeen ilmenneitä haittavaikutuksia, muun muassa tehon puutetta.

Toista TNF-alfan estäjää adalimumabia (Humira, 30), käytetään muun muassa psoriaasin, reuman ja tulehdussellisten suolistosairauksien hoidossa. Ilmoituksissa kuvattiin useimmiten infektiota, injektiokohdan reaktioita ja yleisoireita, kuten kuume tai väsymys ja muutamia maligniteetteja. TNF-alfan estäjästä etanerseptistä (Enbrel, 27) kuvattiin muun muassa yksittäisiä keuhko- tai maksahaittoja, maligniteetteja tai infektiota.

### **MS-tautilääkkeet**

Fingolimodi (Gilenya, 27) on suun kautta annosteltava lääke, joka vaikuttaa lymfosyyttien uudelleenjakautumiseen imusolmukkeista vähentäen niiden infiltraatiota keskushermostoon.

Ilmoituksissa kuvattiin yleisimmin infektiota ja yleisiä oireita, kuten väsymystä ja voimattomuutta, maksa-arvojen nousua ja valkosolujen vähentymistä sekä mahasuolikanavan oireita. Ilmoituksista 10 tuli lääkkeen käyttäjiltä, ja niissä kuvattiin hyvin sekalaisia haittoja, muun muassa infektiota, maksa-arvojen nousua, erilaisia kipuja ja psyykkisiä oireita.

Toinen suun kautta annosteltava lääke, teriflunomidi (Aubagio, 23), estää tulehdusta muun muassa lymfosyyttien määrää vähentävän vaikutuksensa kautta. Sen yleisiä haittavaikutuksia ovat maksa-arvojen nousu ja infektiot, ja näitä kuvattiin useimmiten myös sitä koskevilla ilmoituksissa.

### **Psykoosilääkkeet**

Klotsapiinin (mm. Leponex, Froidir, 56) käyttöön liittyy säännöllinen valkosoluarvojen seuranta agranulosytoosiriskin vuoksi. 35 ilmoituksessa kuvattiin agranulosytoosi tai leukopenia ja/tai neutropenia, ja niiden lisäksi infektiota ja sekalaisia oireita. Muutamassa ilmoituksessa kuvattiin myös kohonneita maksa- tai veren rasva-arvoja.

Olantsapiinin (29) ilmoituksista 25 koski sen pitkävaikutteista injektiomuotoa (Zypadhera). Valtaosassa näistä ilmoituksista kuvattiin edellisten vuosien tapaan injektion jälkeisen oireyhtymän tyypillisiä oireita, kuten sekavuutta, uneliaisuutta, huimausta ja puheen puuroutumista.

### **Muut lääkkeineet**

Levonorgestreelikerukoiden (Jaydess, Mirena, 60) ilmoituksista 32 koski raskeita tapauksia, mukaan lukien kohdunulkoiset raskaudet. Lisäksi kuvattiin muun muassa kierukan asettamiseen tai poistoon liittyviä komplikaatioita tai vuotoja ja kipuja. Myös kuluttajilta tulleissa ilmoituksissa kuvattiin pääosin näitä haittoja.

Denosumabia (62) käytetään osteoporoosin hoidon (Prolia, 19) lisäksi patologisten murtumien ehkäisemiseksi.

seen potilailla, joilla on luustome-tastaaseja (Xgeva, 43). Yleisimmin kuvattiin leukaluun osteonekroosia ja sekalaisia oireita, kuten jalkasärkyä tai ihottumaa. Pääosin samoja haittoja kuvattiin myös yhdeksässä kuluttajailmoituksessa.

Suoran hyytymistekijä X:n estäjä rivaroksabaanin (Xarelto, 54) ilmoituksissa kuvattiin useimmiten vuotokomplikaatiota (31) tai toisaalta laskimotukoksia, keuhkoembolioita tai aivoinfarkteja (11). Suoran trombiiniestäjän dabigatranin (Pradaxa, 21) ilmoituksissa kuvattiin myös useimmiten erilaisia verenvuotoja, mutta myös muutamia aivoverenkierron häiriöitä.

Mirabegroni (Betmiga, 40) on virtsarakon sileää lihasta relaksaava lääke, joka on tullut markkinoille vuonna 2013 yliaktiivisen rakon aiheuttamien oireiden hoitoon. Sen ilmoituksissa kuvattiin sekalaisia oireita, muun muassa ihoreaktioita, rytmihäiriö- tai tykyttelytunteita, verenpaineen tai maksa-arvojen nousua sekä muutamia virtsaumpi-tapauksia.

Fluorokinoloni levofloksasiinista (mm. Tavanic, 25) ilmoitettiin pääasiassa jännehaittoista, erityisesti akillesjänteen tendiniitistä ja repeämästä (16). Lisäksi muutamissa ilmoituksissa kuvattiin lihas- ja nivelkipuja. Siprofloksasiinin (22) ilmoituksissa kuvattiin myös useimmiten akillesjänteeseen kohdistuvia haittoja tai lihas-, nivel- tai alaraajakipuja. Siprofloksasiinin kymmenessä ja levofloksasiinin neljässä kuluttajailmoituksessa kuvattiin yleisimmin näitä samoja haittavaikutuksia. ●